

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 647 676

②1 N° d'enregistrement national :

89 07409

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 31/50; C 07 D 237/10.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 5 juin 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 49 du 7 décembre 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA, société ano-
nyme. — FR.

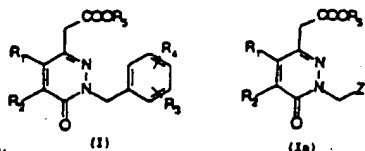
⑦2 Inventeur(s) : Nicole Bru-Magniez ; Michèle Launay ;
Jean-Marie Teulon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Nouveaux dérivés de pyridazinone, leurs procédés de préparation, médicaments les contenant, utiles notamment
comme inhibiteurs de l'aldose réductase.

⑤7 L'invention concerne de nouveaux composés de for-
mules :



dans lesquelles :

— R₁ et R₂ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle
inférieur, un aryle ou aryalkyle inférieur qui peuvent être sub-
stitués par un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle,
un méthoxy, un méthylthio, un groupement méthylènedioxy ou
un nitro ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle carboné non
aromatique en C₃-C₇, un hétérocycle azoté comme la pyridine,
la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indole, ou le pyrazole,
un hétérocycle oxygéné saturé ou non tel que le pyranne ou le
furanne, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le thiopy-
ranne ou le thiophène, cet hétérocycle pouvant être substitué
ou non par un halogène ou un alkyle inférieur;

— R₃ et R₄ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle
inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un
méthylthio ou un nitro ou R₃ et R₄ forment ensemble un

groupement méthylène dioxy;

— R₅ représente l'hydrogène, un hydroxyalkyle inférieur, un
(alkanoyl inférieur) oxyalkyle inférieur ou un aminoalkyle
inférieur;

— Z est un hétérocycle tel que la pyridine, le thiazole, le
benzothiazole, le benzimidazole ou la quinine, pouvant ou non
être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

On entend par alkyle inférieur une chaîne de 1 à 5 atomes
de carbone linéaire ou ramifiée ou cyclique.

Inhibiteurs de l'aldose réductase.

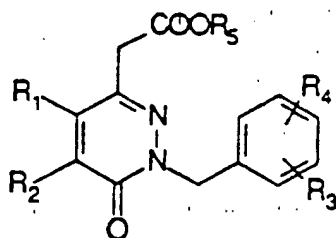
Traitement de certaines complications du diabète.

FR 2 647 676 - A1

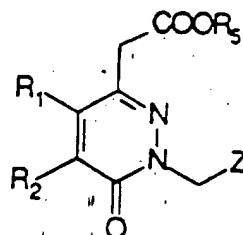
Nouveaux dérivés de pyridazinone, leurs procédés de
préparation, médicaments les contenant, utiles notamment
comme inhibiteurs de l'aldose réductase

La présente invention concerne des dérivés de pyridazinone de formule (I) ou (Ia). Elle concerne également les procédés de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Les nouveaux composés selon l'invention sont choisis parmi l'ensemble constitué par les composés de formule générale (I) ou (Ia):



Formule (I)



Formule (Ia)

dans lesquelles :

-R₁ et R₂ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un aryle ou arylalkyle inférieur qui peuvent être substitués par un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement

trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement méthylènedioxy ou un nitro ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle carboné non aromatique en C₃-C₇, un hétérocycle azoté comme la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indole, ou le pyrazole, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le thiophène ou le thiopyrane, un hétérocycle oxygéné saturé ou non tel que le furanne ou le pyranne, cet hétérocycle pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

-R₃ et R₄ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio ou un nitro ou R₃ et R₄ forment ensemble un

groupement méthylène dioxy.

- R_5 représente l'hydrogène, un hydroxyalkyle inférieur, un (alkanoyl inférieur) oxyalkyle inférieur ou un aminoalkyle inférieur.

5

-Z est un hétérocycle tel que la pyridine, le thiazole, le benzothiazole, le benzimidazole ou la quinoline, pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

10 Ainsi que leurs sels d'addition, en particulier leurs sels non toxiques d'addition.

Les sels d'addition des composés de formule (I) ou (Ia) peuvent s'obtenir suivant une méthode connue en soi par réaction de ces composés avec:

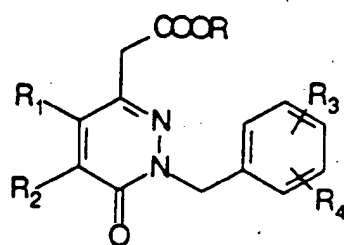
- 15 -Une base minérale ou organique quand $R_5=H$. Parmi les bases utilisables à cet effet, on citera de façon non limitative l'hydroxyde de sodium, de potassium, de calcium, d'aluminium ou de cuivre, l'ammoniaque, la pyridine, la triéthylamine, la dicyclohexylamine, la triéthanolamine, la trométhamine, la lysine
- 20 -Un acide minéral ou organique pour les composés comportant une fonction basique. Parmi les acides utilisables à cet effet, on citera de façon non limitative les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, 4-toluène sulfonique, méthane sulfonique, cyclohexyl sulfamique, oxalique, succinique,
- 25 formique, fumarique, maleique, citrique, aspartique, cinnamique, lactique, glutamique, N-acétyl aspartique, N-acétyl glutamique, ascorbique, malique, benzoïque, nicotinique et acétique.

30 D'autres modes de réalisation avantageux des composés de formules (I) ou (Ia) font l'objet de sous revendications qui sont incorporées ici par référence.

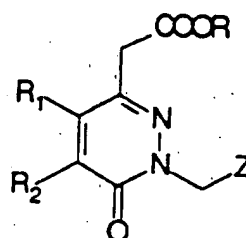
Dans la description et les revendications, on entend par alkyle ou alkanoyl inférieur une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone

35 linéaire, ramifiée ou cyclique.

Les composés de formules (I) ou (Ia) selon l'invention dans lesquels $R_5 = H$ peuvent être synthétisés par hydrolyse en milieu basique ou acide d'esters de formule (II) ou (IIa):



Formule (II)



Formule (IIa)

dans lesquelles :

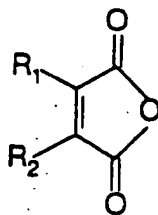
R_1 , R_2 , et Z sont définis comme ci-dessus, R_1 étant un groupement alkyle inférieur.

Les composés de formules (II) ou (IIa) pourront être synthétisés selon les schémas suivants :

L'action d'un anhydride maléique de formule (III) généralement connu, dont on peut trouver la méthode de synthèse par exemple dans les références :

R.K. Hill J. Org. Chem. 1961 26, 4745-6

L. Denivelle et D. Razavi Compt. rend. Acad. Sci. Paris 1953, 237, 570-2



Formule (III)

dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, sur un

phosphorane de formule (IV)

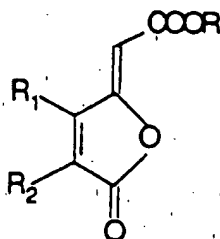


Formule (IV)

dans laquelle R est défini comme ci-dessus mais optimalement un groupement éthyle ou t-butyle, conduit, selon un procédé décrit dans la littérature dans la référence :

R.A. Massy-Westropp et M.F. Price ; Aust. J. Chem. 1980, 33(2), 333-341

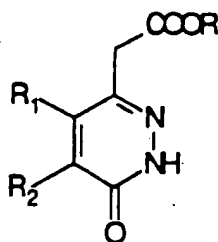
aux composés de formule (V)



Formule (V)

dans laquelle R₁, R₂ et R sont définis comme ci-dessus.

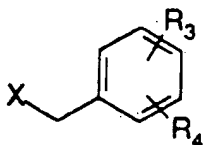
Les dérivés de formule (V) réagissent avec l'hydrate d'hydrazine par chauffage en milieu alcoolique pour conduire à des composés de formule (VI)



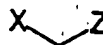
Formule (VI)

dans laquelle R_1 , R_2 et R sont définis comme ci-dessus.

Par réaction par transfert de phase en présence par exemple de bromure de tétrabutyl ammonium des dérivés de formule (VI) sur des composés halogénés de formules (VII) ou (VIIa)



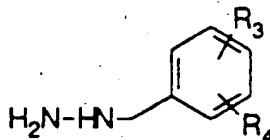
Formule (VII)



Formule (VIIa)

dans lesquelles R_3 , R_4 et Z sont définis comme ci-dessus, X étant un atome d'halogène (chlore ou brome) on obtiendra les dérivés de formule (II) ou (IIa).

Les dérivés de formule (V) peuvent également réagir par chauffage dans un solvant alcoolique ou dans le toluène ou le xylène avec des benzylhydrazines de formule (VIII).



Formule (VIII)

dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme ci-dessus, pour conduire directement aux composés de formule (II).

On peut trouver les méthodes de préparation des benzylhydrazines de formule (VIII) dans les références :

H.A. Iorio et R. Landi Vittory ; Il Farmaco Ed. Sc. 1963, XVIII (6), 453-464

Brevet ES 8605246.

Les composés de formules (I) ou (Ia) selon l'invention dans lesquels R_5 est différent de H peuvent être synthétisés soit

par transestérification en milieu basique d'esters de formule (II) ou (IIa), soit par estérification des composés de formule (I) ou (Ia) pour lesquels $R_5 = H$ par les alcools correspondants selon des méthodes connues en soi.

5

Selon l'invention, on propose aussi des compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formules (I) ou (Ia) ou un de ses sels non toxiques d'addition.

10

L'invention fournit encore des compositions thérapeutiques pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète, en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formules (I) ou (Ia) ou un de ses sels non toxiques d'addition.

15

L'invention concerne encore un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore au moins un composé de formules (I) ou (Ia) ou un de ses sels non toxiques d'addition dans un excipient, véhicule ou support physiologiquement acceptable. De préférence, on prépare une composition pharmaceutique pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies.

20

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

25
30

Exemple 1

3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydrofuran-2-ylidène acétate de t-butyle

Formule (V) $R_1 = R_2 = CH_3$, R = t-butyle

5

selon le mode opératoire donné dans Aus. J. Chem., 1980, 33(2).
333-341. 57.2g d'anhydride 2,3-diméthyl maléique en solution
dans 1,3l de benzène sont traités par 170.7g de t-butoxy carbonyl
méthylène triphényl phosphorane. La solution obtenue est portée
au reflux pendant 4,5 heures puis le solvant est évaporé sous
vide. Le résidu est repris à l'éther, l'insoluble éliminé et le
filtrat après concentration est filtré sur colonne de silice
(éluant: ether/ether de pétrole-60/40). On obtient ainsi 101g de
3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydrofuran-2-ylidène acétate de t-butyle
de point de fusion F= 74-76°C

15

Selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir des
anhydrides correspondants, les composés suivants de formule (V)
pour lesquels R = t-butyl ont été synthétisés:

20

exemple !	R_1	!	R_2	!	mp(°C) !
2	H	!	Phe	!	huile !
3	H	!	4-Me Phe	!	huile !
4	Me	!	Phe CH ₂	!	huile !
5	Phe CH ₂	!	Me	!	huile !
6	! CH=CH-N=CH + CH=N-CH=CH !				huile !
7	H	!	4-Br Phe	!	124 !

35

	8	!	H	!	4-Cl Phe	!	123	!
	9	!	H	!	4-F Phe	!	huile	!
5	10	!	H	!	4-MeO Phe	!	102	!
	11	!	H	!	3,4-méthylène	!	huile	!
		!		!	dioxy Phe	!		!
10	12	!	Me	!	H	!	110	!
	13	!		!	$-(CH_2)_4-$!	100	!
15	14	!		!	$-(CH_2)_3-$!	huile	!
	15	!	Phe	!	Phe	!	144	!

20 Exemple 16

[5-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-7-ylidène] acétate de t-butyle.

Formule (V) $R_1-R_2 = N=CH-CH=CH$, R = t-butyle

25

On chauffe à reflux durant 6 h une solution de 6,4 g d'anhydride pyridine 2,3-dicarboxylique et 17,2 g de t-butoxy carbonyl méthylène triphényl phosphorane dans 140 ml de benzène. Le benzène est ensuite évaporé sous vide et le résidu obtenu est repris par de l'éther éthylique. L'insoluble formé alors est filtré et le filtrat concentré sous vide. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice (éluant: éther éthylique-éther de pétrole 60-40). On récupère sous forme d'une huile qui cristallise 5,3g du mélange des deux isomères:

30

[5-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-7-ylidène] acétate de t-butyle et [7-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-5-ylidène] acétate de t-butyle.

Par une nouvelle filtration sur silice on sépare les deux isomères, et on obtient ainsi le [5-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-7-ylidène] acétate de t-butyle F= 122°C.

Exemple 17

[7-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-5-ylidène] acétate de t-butyle

Formule (V) $R_1-R_2 = \text{CH=CH-CH=N}$, R = t-butyle

Par la filtration sur silice de l'exemple précédent on obtient sous forme d'huile qui cristallise le [7-oxo 5,7-dihydro furo(3,4-b)pyridin-5-ylidène] acétate de t-butyle

Exemple 18

[4,5-diméthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (VI) $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, R = t-butyle

101g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydrofuran-2-ylidène acétate de t-butyle obtenus à l'exemple 1 sont dissous dans 700 ml de méthoxy-2 éthanol et traités par 46,2 ml d'hydrate d'hydrazine. La solution est portée au reflux durant 5 heures, puis concentrée sous vide. Le résidu est repris au chloroforme, la solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée. On obtient 96 g de [4,5-diméthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle de point de fusion F= 204°C.

De la même manière les composés de formule (VI) suivants pour lesquels R= t-butyl ont été synthétisés.

	exemple	R ₁	R ₂	mp(°C)
5	19	Phe	Phe	189
	20	H	4-Me Phe	190
	21	-N=CH-CH=CH-		183
10	22	-CH=CH-CH=N-		195
	23	Me	Phe CH ₂	163
15	24	Phe CH ₂	Me	140
	25	CH=CH-N=CH + CH=N-CH=CH		solide
	26	H	4-Br Phe	168
20	27	H	4-Cl Phe	155
	28	H	4-F Phe	144
25	29	H	4-MeO Phe	216
	30	H	3,4-méthylène dioxo Phe	263
	31	H	H	mousse
30	32	Me	H	176
	33	-(CH ₂) ₄ -		189
35	34	-(CH ₂) ₃ -		197

Exemple 35

[4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$,
 $R = t\text{-butyle}$

10 A une solution de 3.07 g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydro
furan-2-ylidène acétate de t-butyle préparé à l'exemple 1 dans
220 ml de toluène portée au reflux on ajoute goutte à goutte une
solution de 3 g de 2-fluoro 4-bromo benzyl hydrazine dans 60 ml
de toluène. Le reflux est poursuivi quatre heures puis le solvant
est évaporé sous vide et le résidu obtenu est chromatographié sur
15 gel de silice (éluant: éther-pentane 50-50). On récupère 4 g de
[4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'une
huile jaune pâle utilisée telle quelle à l'étape suivante.

20 Exemple 36

Acide [4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique

25 Formule (I) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$,
 $R_5 = H$

30 A une solution de 4 g de [4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro
phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de
t-butyle préparé à l'exemple 35 dans 100 ml de toluène, on ajoute
120 mg d'acide p-toluène sulfonique et l'ensemble est porté au
reflux sous agitation durant 8 heures. Le mélange réactionnel est
ensuite refroidi puis extrait avec une solution aqueuse de
bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à
froid par une solution d'acide chlorhydrique normale puis

extraite au chloroforme. La phase chloroformique lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium est concentrée sous vide. Le résidu obtenu alors, 2 g, est repris à l'éther éthylique et cristallise. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'éther éthylique et séchés. On récupère ainsi 1 g d'acide [4,5-diméthyl 1-(4-bromo 2-fluoro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin 3-yl] acétique sous forme de cristaux de point de fusion 152-154°C.

Exemple 37

[4,5-diméthyl 1-(2-fluoro 5-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (II) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 5-Br$,
 $R = t\text{-butyl}$

6,9 g de [4,5-diméthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyl préparé à l'exemple 18 sont dissous dans 250 ml de benzène. On ajoute alors 7,6 g de 2,5-dibromo 2-fluoro toluène, 1,7 g de bromure de tétrabutyle ammonium et 1,9 g de potasse finement broyée. La suspension obtenue est agitée 4 heures à 65°C puis laissée au repos une nuit.

La phase benzénique est ensuite lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu huileux obtenu est purifié par filtration sur silice (éluant: $CHCl_3$). On obtient ainsi 10,5 g de [4,5-diméthyl 1-(2-fluoro 5-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'huile.

Les composés suivants de formule (II) ou (IIa) pour lesquels $R = t\text{-butyl}$ ont été synthétisés de la même manière.

	exemple	R ₁	R ₂	Z ou	R ₃	R ₄	mp (°C)
5	38	Phe	Phe	2-F	4-Br		huile
	39	Me	Me	H	4-COOiPr		huile
	40	Me	Me	H	4-COOMe		huile
10	41	Me	Me	Z=2-Me Thiazol-4-yl			huile
	42	Me	Me	Z = 3-Pyridyl			huile
15	43	H	4-Me Phe	2-F	4-Br		huile
	44		-N=CH-CH=CH-	2-F	4-Br		huile
	45		-CH=CH-CH=N-	2-F	4-Br		huile
20	46	Me	Phe CH ₂	3-Cl	4-Cl		huile
	47	H	4-Br Phe	2-Cl	4-Cl		huile
25	48	Me	Phe CH ₂	2-F	4-Br		huile
	49	Phe CH ₂	Me	2-F	4-Br		huile
	50		-N=CH-CH=CH-	3-Cl	4-Cl		huile
30	51		-CH=CH-N=CH-	2-F	4-Br		huile
	52		-CH=CH-N=CH-	3-Cl	4-Cl		huile
	53	Me	Me	2-Cl	4-Cl		huile

	54	!	Me	!	Me	!	H	!	H	!	huile
5	55	!	Me	!	Me	!	H	!	4-Br	!	huile
	56	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-Cl	!	huile
	57	!	H	!	4-Br Phe	!	2-F	!	4-Br	!	huile
10	58	!	Me	!	Me	!	3-OMe	!	4-OMe	!	huile
	59	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-I	!	huile
	60	!	Me	!	Me	!	H	!	4-F	!	huile
15	61	!	Me	!	Me	!	2-F	!	H	!	huile
	62	!	Me	!	Me	!	H	!	4-I	!	huile
20	63	!	H	!	4-Cl Phe	!	2-F	!	4-Br	!	huile
	64	!	H	!	4-F Phe	!	2-F	!	4-Br	!	huile
	65	!	H	!	4-MeO Phe	!	2-F	!	4-Br	!	huile
25	66	!	H	!	3,4-méthylène!	2-F	!	4-Br	!	huile	
		!		!	dioxy Phe	!		!		!	
	67	!	H	!	H	!	2-F	!	4-Br	!	116
30	68	!	Me	!	H	!	2-F	!	4-Br	!	huile
	69	!	Me	!	Me	!	2-Cl	!	4-F	!	huile
35	70	!	$-(CH_2)_4-$!		!	2-F	!	4-Br	!	huile

	71	!	Me	!	Me	!	H	!	3-CF ₃	!	huile
5	72	!	Me	!	Me	!	H	!	4-NO ₂	!	huile
	73	!	Me	!	Me	!	3-F	!	5-F	!	huile
	74	!	Me	!	Me	!	3-F	!	4-F	!	huile
10	75	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-F	!	huile
	76	!	Me	!	Me	!	2-F	!	5-F	!	huile
15	77	!	Me	!	Me	!	H	!	4-CH ₃	!	huile
	78	!	Me	!	Me	!	H	!	3-NO ₂	!	huile
	79	!	Me	!	Me	!	Z= 2-Quinoliny1	!		!	huile
20	80	!	Me	!	Me	!	2-F	!	5-NO ₂	!	huile
	81	!	-(CH ₂) ₄ -	!		!	2-F	!	4-I	!	huile
25	82	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-NO ₂	!	huile
	83	!	-N=CH-CH=CH-	!		!	2-F	!	4-I	!	huile
	84	!	-(CH ₂) ₃ -	!		!	2-F	!	4-Br	!	huile
30	85	!	-(CH ₂) ₄ -	!		!	2-F	!	4-NO ₂	!	huile
	86	!	-N=CH-CH=CH-	!		!	3-NO ₂	!	4-Cl	!	huile

Exemple 87

Acide [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique

5 Formule (I) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$
 $R_5 = H$

10 A une solution de 8,4 g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydro
furan-2-ylidène acétate de t-butyle préparé à l'exemple 1 dans
200 ml d'éthanol portée au reflux on ajoute goutte à goutte 1,8
ml d'hydrate d'hydrazine en solution dans 37 ml d'éthanol. Le
reflux est poursuivi durant 8 heures puis le solvant est évaporé
sous vide. Le résidu est repris dans 800 ml de benzène et la
solution est additionnée de 7,7 g de 3,4-trichlorotoluène,
15 2,2 g de potasse et 2,2 g de bromure de tétrabutyle ammonium. La
suspension obtenue est agitée 7 heures à température ambiante
puis laissée au repos une nuit.

La phase benzénique est ensuite lavée à l'eau puis séchée
sur sulfate de magnésium et filtrée.

20 A cette solution, on ajoute 120 mg d'acide p-toluène
sulfonique puis on chauffe au reflux durant 5 heures. Après
refroidissement, la phase benzénique est extraite avec une
solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est
ensuite acidifiée à froid par une solution diluée d'acide
25 chlorhydrique puis extraite au chloroforme. La phase
chloroformique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée sous vide.
Le résidu obtenu est dissous à chaud dans l'éther éthylique et
cristallise par refroidissement. Les cristaux sont essorés, lavés
à l'éther éthylique et séchés. On obtient ainsi 1 g d'acide
30 [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
pyridazin-3-yl] acétique sous forme de cristaux de point de
fusion 146-7°C.

Exemple 88

[4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$,
R = t-butyle

10 A une solution de 8,0 g de 3,4-diméthyl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de t-butyle dans 200 ml de toluène portée au reflux on ajoute goutte à goutte une solution de 8,0 g de 3,4-dichloro benzylhydrazine dans 20 ml de toluène. Après la fin de l'addition le reflux est poursuivi durant 5 heures puis le toluène est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant: $CHCl_3$). On récupère 7,4 g
15 de [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'huile utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

Exemple 89

20 [5-méthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$,
25 R = t-butyle

30 Selon le mode opératoire de l'exemple 88 mais à partir de 3 g de 4-méthyl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de t-butyle et de 4,5 g de 3,4-dichloro benzylhydrazine on obtient 3 g de [5-méthyl 1-(3,4-dichlorophényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

15 Exemple 90

[5-méthyl 1-(2-fluoro 4-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$,
 $R = t\text{-butyle}$

10 Selon le mode opératoire de l'exemple 35 mais à partir de 4,2 g de 4-méthyl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de t-butyle et de 5,4 g de 2-fluoro 4-bromo benzylhydrazine on obtient 4,3 g de [5-méthyl 1-(2-fluoro 4-bromophényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

15

Exemple 91

[6-(3,4-dichloro phényl) méthyl 5-oxo 5,6-dihydro pyrido(2,3-d) pyridazin-8-yl] acétate de t-butyle

20 Formule (II) $R_1-R_2 = N=CH-CH=CH$, $R_3 = 3-Cl$,
 $R_4 = 4-Cl$, $R = t\text{-butyle}$

25 On porte au reflux 5,3 g du mélange des deux isomères obtenus à l'exemple 16 précédent dans 200 ml de toluène. On ajoute ensuite à cette solution au reflux, goutte à goutte une solution de 5,5 g de 3,4-dichloro benzylhydrazine dans 60 ml de toluène. Après la fin de l'addition, le reflux est poursuivi durant 5 h 30 puis le milieu est refroidi et laissé une nuit à température ambiante. L'insoluble est filtré puis le filtrat est
 30 concentré sous vide et chromatographié sur gel de silice pour conduire à 3,5 g de [6-(3,4-dichloro phényl) méthyl 5-oxo 5,6-dihydro pyrido(2,3-d)pyridazin-8-yl] acétate de t-butyle.

Exemple 92

[5-phényl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

5 Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = \text{phényle}$, $R_3 = 3\text{-Cl}$, $R_4 = 4\text{-Cl}$,
 $R = \text{t-butyle}$

10 Selon le mode opératoire de l'exemple 88, à partir de
8,6 g de [4-phényl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène] acétate de
t-butyle (exemple 2), on obtient 7,6 g de [5-phényl
1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl]
acétate de t-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle
pour l'étape suivante.

Exemple 93

[5-phényl 1-(2-fluoro 4-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

20 Formule (II) $R_1 = H$, $R_2 = \text{phényle}$, $R_3 = 2\text{-F}$, $R_4 = 4\text{-Br}$,
 $R = \text{t-butyle}$

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 35 mais à partir de
2,2 g de 4-phényl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène acétate de
t-butyle (exemple 2) on obtient 1,4 g de [5-phényl 1-(2-fluoro
4-bromo phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin 3-yl] acétate
de t-butyle sous forme d'une huile qui cristallise.

Exemple 94

30 [4,5-diphényl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro
pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle

Formule (II) $R_1 = R_2 = \text{phényle}$, $R_3 = 3\text{-Cl}$, $R_4 = 4\text{-Cl}$,
 $R = \text{t-butyle}$

35 Selon le mode opératoire de l'exemple 88, mais à partir de

8 g de [3,4-diphényl 5-oxo 2,5-dihydro furan-2-ylidène] acétate de t-butyle on obtient 4,3 g de [4,5-diphényl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle utilisé brut pour l'étape suivante.

5

Exemple 95

Acide [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique.

10

Formule (I) $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = 3-Cl$, $R_4 = 4-Cl$

15

A une solution de 7,4 g de [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétate de t-butyle préparés à l'exemple 88, dans 200 ml de toluène on ajoute 200 mg d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est porté à reflux durant cinq heures puis refroidi. La phase toluénique est extraite avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite acidifiée à froid avec une solution d'acide chlorhydrique diluée puis extraite au chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu cristallise dans l'éther isopropylique. Les cristaux essorés, lavés à l'éther isopropylique sont séchés. On récupère ainsi 4,1 g d'acide [4,5-diméthyl 1-(3,4-dichloro phényl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl] acétique sous forme de cristaux de point de fusion 146-7°C.

20

25

30

De la même manière on obtient les composés de formule I suivants pour lesquels $R_5 = H$

	exemple	R ₁	R ₂	R ₃	Z ou	R ₄	mp(°C)
5	96	H	Me	3-Cl	4-Cl		143-4
	97	H	Me	2-F	4-Br		115-6
	98	-N=CH-CH=CH-		3-Cl	4-Cl		162-4
10	99	H	Phe	3-Cl	4-Cl		168-70
	100	H	Phe	2-F	4-Br		164-6
15	101	Phe	Phe	3-Cl	4-Cl		162-4
	102	Phe	Phe	2-F	4-Br		139-41
	103	Me	Me	H	4-COOiPr		115-6
20	104	Me	Me	H	4-COOMe		142-4
	105	-(CH ₂) ₃ -		2-F	4-Br		156-8
25							

Exemple 106

Acide (4,5-diméthyl 1-(2-méthyl thiazol-4-yl) méthyl 6-oxo
1,6-dihydro pyridazin-3-yl) acétique

Formule (Ia) R₁ = R₂ = CH₃, Z = 2-méthyl thiazol-4-yl
R₅ = H

A une solution de 6,8 g de (4,5-diméthyl 1-(2-méthyl
thiazol-4-yl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl) acétate de

- t-butyle préparés à l'exemple 41 dans 43 ml d'anisole, on ajoute 85 ml d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue est agitée 24 heures à température ambiante puis concentrée sous vide sans dépasser 40°C. Le résidu est repris avec un mélange d'éther et
- 5 d'éther de pétrole pour donner des cristaux qui sont essorés et lavés à l'éther. On obtient ainsi 4,6 g d'acide (4,5-diméthyl 1-(2-méthyl thiazol-4-yl) méthyl 6-oxo 1,6-dihydro pyridazin-3-yl) acétique de point de fusion F= 178-180°C
- 10 De la même manière, les composés suivants de formule (I) ou (Ia) pour lesquels $R_5 = H$ ont été synthétisés.

	exemple	R ₁	R ₂	Z	R ₃	R ₄	mp(°C)
5	107	Me	Me	Z = 3-Pyridyl			191 (HCl)
	108	H	4-Me Phe	2-F		4-Br	155-7
10	109	-N=CH-CH=CH-		2-F		4-Br	190
	110	-CH=CH-CH=N-		2-F		4-Br	184-5
	111	Me	Phe CH ₂	3-Cl		4-Cl	171-3
15	112	H	4-Br Phe	2-Cl		4-Cl	158-60
	113	Me	Phe CH ₂	2-F		4-Br	155
20	114	Phe-CH ₂	Me	2-F		4-Br	140-2
	115	-CH=CH-N=CH-		2-F		4-Br	220-1
	116	-CH=CH-N=CH-		3-Cl		4-Cl	194-5
25	117	Me	Me	2-Cl		4-Cl	188-9
	118	Me	Me	H		H	128-9
	119	Me	Me	H		4-Br	160-1
30	120	Me	Me	2-F		4-Cl	155-6
	121	H	4-Br Phe	2-F		4-Br	184-6

	122	!	Me	!	Me	!	3-OMe	!	4-OMe	!	158-61
5	123	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-I	!	180-2
	124	!	Me	!	Me	!	H	!	4-F	!	124-5
	125	!	Me	!	Me	!	H	!	2-F	!	100-3
10	126	!	Me	!	Me	!	H	!	4-I	!	159-60
	127	!	H	!	4-Cl Phe	!	2-F	!	4-Br	!	165-8
15	128	!	H	!	4-F Phe	!	2-F	!	4-Br	!	152-3
	129	!	H	!	4-MeO Phe	!	2-F	!	4-Br	!	107-9
	130	!	H	!	3,4-méthylène!	2-F	!	4-Br	!	127-9	
20		!		!	dioxy Phe	!		!		!	
	131	!	H	!	H	!	2-F	!	4-Br	!	121-3
	132	!	Me	!	H	!	2-F	!	4-Br	!	149-52
25	133	!	Me	!	Me	!	2-Cl	!	4-F	!	149-51
	134	!	-(CH ₂) ₄ -			!	2-Cl	!	4-Cl	!	159
	135	!	Me	!	Me	!	H	!	3-CF ₃	!	118-9
30	136	!	Me	!	Me	!	H	!	4-NO ₂	!	135-7
	137	!	Me	!	Me	!	3-F	!	5-F	!	138
35	138	!	Me	!	Me	!	3-F	!	4-F	!	147-50

	139	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-F	!	128-9
5	140	!	Me	!	Me	!	2-F	!	5-F	!	119-20
	141	!	Me	!	Me	!	H	!	4-Me	!	135-7
	142	!	Me	!	Me	!	H	!	3-NO ₂	!	143-4
10	143	!	Me	!	Me	!	Z= 2-Quinoliny	!		!	193-5
	144	!	Me	!	Me	!	2-F	!	5-NO ₂	!	172-3
15	145	!	-(CH ₂) ₄ -			!	2-F	!	4-I	!	180-1
	146	!	Me	!	Me	!	2-F	!	5-Br	!	144-5
	147	!	Me	!	Me	!	2-F	!	4-NO ₂	!	135
20	148	!	-N=CH-CH=CH-			!	2-F	!	4-I	!	197-9
	149	!	-(CH ₂) ₄ -			!	2-F	!	4-NO ₂	!	198
25	150	!	-N=CH-CH=CH-			!	3-NO ₂	!	4-Cl	!	203-5

Exemple 151

4,5,6,7-tétrahydro phtalidène acétate d'éthyle

30 Formule (V) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$. R = Et

On porte au reflux pendant 1 heure une solution de 4,45 g d'anhydride 3,4,5,6-tétrahydro phtalique et 10,2 g d'éthoxy carbonyl méthylène phosphorane dans 80 ml de benzène. Le milieu
 35 est alors concentré sous vide, le résidu repris à l'éther et

l'insoluble éliminé. Le filtrat est concentré puis élué sur gel de silice (éluant: éther/éther de pétrole-60/40). On obtient ainsi sous forme d'une huile incolore 6,4 g de 4,5,6,7-tétrahydro phtalidène acétate d'éthyle.

5

Exemple 152

(5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle

Formule (VI) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$, $R = Et$

10

On porte au reflux pendant 2 heures 6,4 g de 4,5,6,7-tétrahydro phtalidène acétate d'éthyle préparés à l'exemple précédent en solution dans 100 ml de 2-méthoxy éthanol en présence de 1,73 g d'hydrate d'hydrazine puis on laisse au repos une nuit. Le milieu est alors concentré sous vide et le résidu repris au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. On obtient 5,9 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle de point de fusion $F = 145^\circ C$.

15

20

Exemple 153

(5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl) phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle

25

Formule (II) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$
 $R = Et$

30

Selon le mode opératoire de l'exemple 37.3 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle traités avec 3,5 g de 4,4-dibromo 2-fluoro toluène donnent 4,4 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl) phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle de point de fusion $F = 101-2^\circ C$.

35

Exemple 154

(5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl)
phtalazin-4-yl) acétate de 2-hydroxy éthyle

5 Formule (I) $R_1-R_2 = (CH_2)_4$, $R_3 = 2-F$, $R_4 = 4-Br$
 $R_5 = CH_2-CH_2-OH$

0,1 g d'hydruure de sodium à 60% dans la paraffine sont ajoutés
dans 40 ml d'éthylène glycol. Quand la réaction est terminée
10 4,4 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl)
phtalazin-4-yl) acétate d'éthyle préparés à l'exemple précédent
en solution dans 20 ml de toluène sont ajoutés sous agitation.
Le milieu est porté au reflux sous vive agitation jusqu'à
disparition de l'ester de départ (suivie en CCM). Après dilution
15 à l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est
alors séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu
est filtré sur gel de silice (éluant: $CHCl_3$). On obtient ainsi
2,2 g de (5,6,7,8-tétrahydro 1-oxo 2-(2-fluoro 4-bromo phényl)
phtalazin-4-yl) acétate de 2-hydroxy éthyle de point de fusion
20 $F = 117-8^\circ C$.

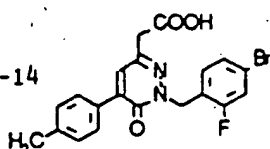
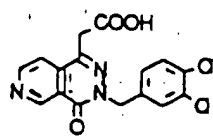
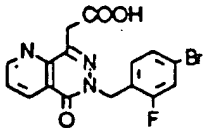
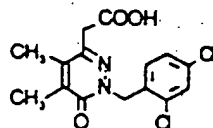
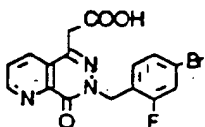
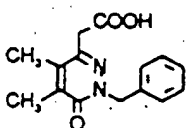
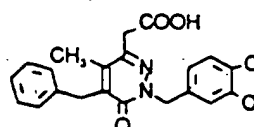
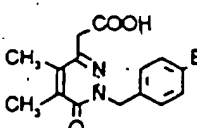
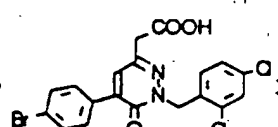
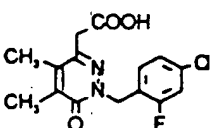
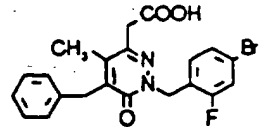
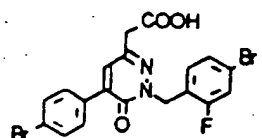
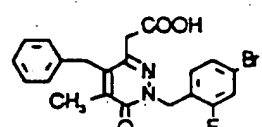
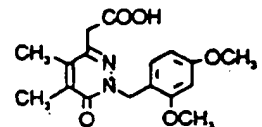
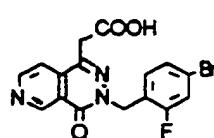
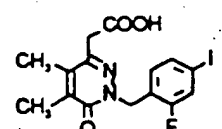
Le tableau ci-après donne la formule développée de certains
produits.

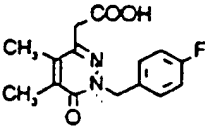
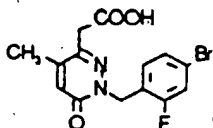
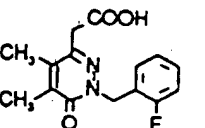
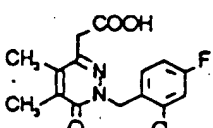
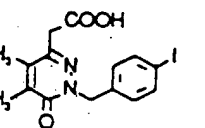
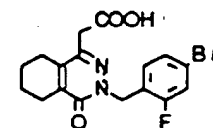
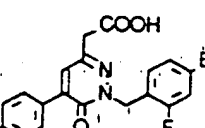
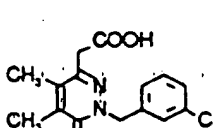
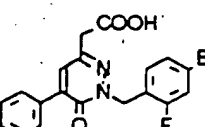
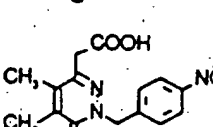
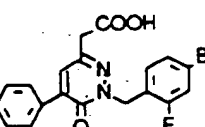
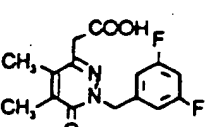
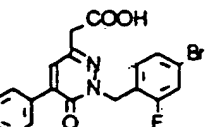
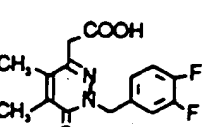
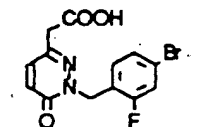
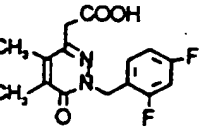
25

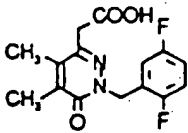
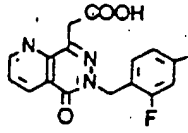
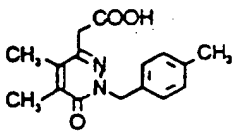
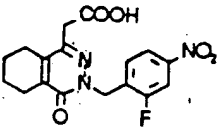
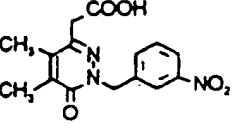
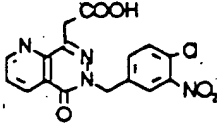
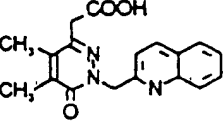
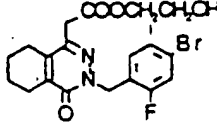
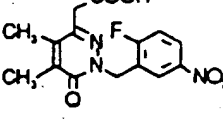
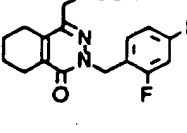
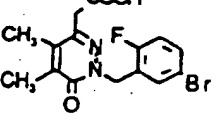
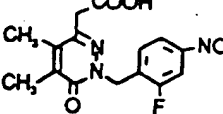
30

TABLEAU

	Code	Formule	Exemple	Code	Formule	Exemple
5	123-1		36	123-7		101
10	123-2		87 et 95	123-9		102
15	123-3		96	123-10		103
	123-8		97	123-11		104
20	123-4		98	123-56		105
25	123-6		99	123-12		106
30	123-5		100	123-13		107

	Code	Formule	Exemple		Code	Formule	Exemple
5	123-14		108	123-23		116	
10	123-15		109	123-24		117	
	123-16		110	123-25		118	
15	123-17		111	123-26		119	
20	123-18		112	123-27		120	
25	123-19		113	123-28		121	
	123-20		114	123-29		122	
30	123-22		115	123-30		123	

Code	Formule	Exemple	Code	Formule	Exemple
5	123-31 	124	123-39		132
10	123-32 	125	123-40		133
15	123-33 	126	123-41		134
20	123-34 	127	123-42		135
25	123-35 	128	123-43		136
30	123-36 	129	123-44		137
35	123-37 	130	123-45		138
	123-38 	131	123-46		139

	Code	Formule	Exemple	Code	Formule	Exemple
5	123-47		140	123-55		148
10	123-48		141	123-57		149
	123-49		142	123-58		150
15	123-50		143	123-59		154
20	123-51		144			
25	123-52		145			
	123-53		146			
30	123-54		147			

PHARMACOLOGIEPrincipe

L'activité inhibitrice de l'aldose réductase est évaluée in vitro à partir d'un homogénat de cristallin de rat utilisé comme source d'enzyme. Le substrat utilisé est le DL-glycéraldéhyde qui est transformé par l'aldose réductase en glycérol, en présence de NADPH (*). Cette réaction est suivie par spectrophotométrie à 340 nm, en l'absence et en présence des inhibiteurs à tester, la variation de densité optique étant proportionnelle à l'oxydation du coenzyme réduit.

Résultats

Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous et représentent pour différents exemples le pourcentage d'inhibition de l'activité enzymatique par rapport à l'activité témoin en fonction des différentes concentrations ($M.l^{-1}$) utilisées.

N° de l'exemple	Inhibition par rapport à l'activité témoin (%)		
	Concentrations ($M.l^{-1}$)		
	10^{-5}	10^{-7}	10^{-8}
36	93	64	9
87	93	68	13
95	93	68	13
96	92	41	4
98	92	82	24
99	95	85	15
100	98	87	24
108	93	82	10
109	89	80	25
113	92	73	16

115	99	92	33
123	93	83	23
130	96	83	20
142	88	71	14
149	88	69	13

(*) Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate forme réduite.

TOXICOLOGIE

Des études préliminaires de toxicité ont pu montrer que les doses létales 50 déterminées après administration orale chez le rat étaient supérieures à 300 mg.kg^{-1} , traduisant un index thérapeutique intéressant.

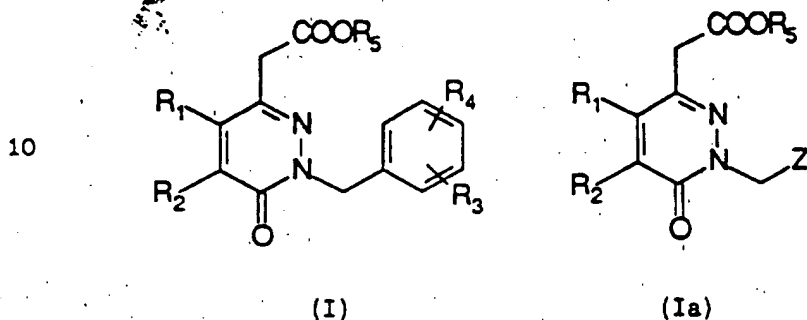
CONCLUSION

En conclusion, les molécules décrites dans la présente demande ou leurs sels d'addition non toxiques présentent de puissantes propriétés inhibitrices de l'aldose réductase.

Elles peuvent être utilisées avec intérêt et profit pour le traitement des complications de la maladie diabétique (atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies), par voie orale, sous forme de comprimés ou de gélules de 50 à 250 mg ou par voie topique sous forme de collyres dosés de 0.5 à 2 % préférentiellement en plusieurs (2 à 3) prises ou instillations journalières.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules :



15 dans lesquelles :

-R₁ et R₂ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un aryle ou arylalkyle inférieur qui peuvent être substitués par un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio, un groupement méthylènedioxy ou un nitro ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle carboné non aromatique en C₃-C₇, un hétérocycle azoté comme la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine, l'indole, ou le pyrazole, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le pyrène ou le furanne, un hétérocycle soufré saturé ou non tel que le thiopyrène ou le thiophène, cet hétérocycle pouvant être substitué ou non par un halogène ou un alkyle inférieur.

-R₃ et R₄ représentent l'atome d'hydrogène, un alkyle inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylthio ou un nitro ou R₃ et R₄ forment ensemble un groupement méthylène dioxy.

- R₅ représente l'hydrogène, un hydroxyalkyle inférieur, un (alkanoyl inférieur) oxyalkyle inférieur ou un aminoalkyle inférieur.

-Z est un hétérocycle tel que la pyridine, le thiazole, le benzothiazole, le benzimidazole ou la quinoline, pouvant ou non être substitué par un halogène ou un alkyle inférieur.

15 Et leurs sels d'addition en particulier leurs sels non toxiques d'addition.

2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un méthyle et $R_5 = H$.

10

3. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 forment ensemble un cycle pyridine et $R_5 = H$.

4. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 forment ensemble un cycloalkyle et $R_5 = H$.

15

5. Nouveaux composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 est l'hydrogène et R_2 un phényle et $R_5 = H$.

20 6. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 3-Cl$ et $R_4 = 4-Cl$.

7. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 2-F$ et $R_4 = 4-Br$

25

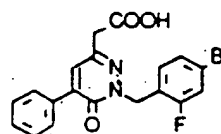
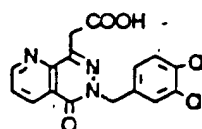
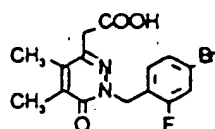
8. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 2-F$ et $R_4 = 4-I$

9. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que $R_3 = 2-F$ et $R_4 = 4-NO_2$

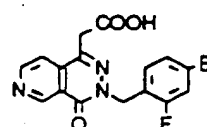
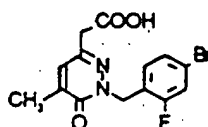
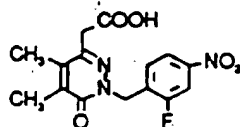
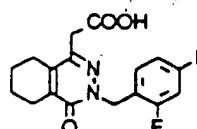
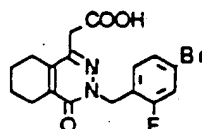
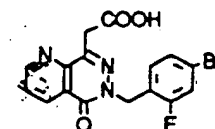
30

10. Nouveau composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les dérivés de formule :

5



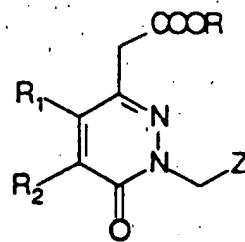
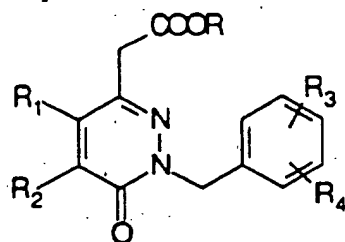
10



20

11. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et dans lesquels $R_5 = H$ caractérisé en ce que l'on réalise l'hydrolyse en milieu acide ou basique d'esters de formules :

25



30

(II)

(IIa)

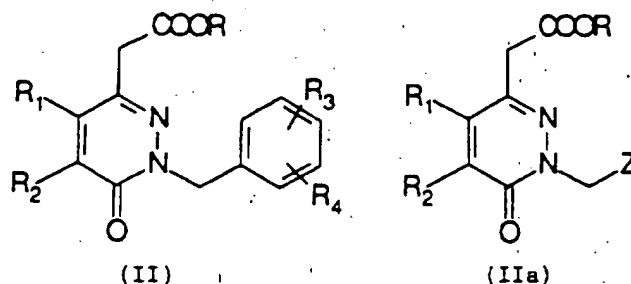
où R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 et R représente un radical alkyle inférieur.

35

12. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et dans lesquels R_5 est différent de H caractérisé en ce que l'on réalise la transestérification en milieu basique d'esters de formules :

5

10



15

où R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 et R représente un radical alkyle inférieur

20

13. Procédé de préparation des nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et dans lesquels R_5 est différent de H caractérisé en ce que l'on réalise l'estérification des composés de formule (I) ou (Ia) dans laquelle $R_5 = H$

25

14. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou (Ia) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels non toxiques d'addition.

30

15. Compositions pharmaceutiques pour le traitement de troubles périphériques consécutifs au diabète, en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou (Ia), selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels non toxiques d'addition.

35

16. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore au moins un composé de formule (I) ou (Ia) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou un de ses sels non toxiques d'addition dans un excipient, véhicule ou support, physiologiquement acceptable.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'on prépare une composition pharmaceutique pour le traitement des troubles périphériques consécutifs au diabète, en particulier atteintes oculaires secondaires au diabète, neuropathies, néphropathies.